CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 85

DES

RAPPORTS DU PALUDISME

ET DE

LA GROSSESSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 juillet 1909

ACAD. LOCO BAT. BIBL.

PAR

Gaston DANA

Né à Alger, le 6 février 1886

INTERNE DE 1re CLASSE DES HÔPITAUX D'ALGER

LAURÉAT DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✲) . . . . . DOYEN
SARDA . . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM.	GRASSET (✲) Chargé de l'enseign[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale		TEDENAT (✲).
Thérapeutique et matière médicale. . . .		HAMELIN (✲)
Clinique médicale		CARRIEU.
Cliniquedes maladies mentales et nerv.		MAIRET (✲).
Physique médicale.		IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.		GRANEL.
Clinique chirurgicale.		FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique.		TRUC (✲).
Chimie médicale.		VILLE.
Physiologie.		HEDON.
Histologie		VIALLETON
Pathologie interne		DUCAMP.
Anatomie.		GILIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthop.		ESTOR.
Microbiologie		RODET.
Médecine légale et toxicologie		SARDA.
Clinique des maladies des enfants		BAUMEL.
Anatomie pathologique		BOSC.
Hygiene.		BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales . .		RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.		VALLOIS

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM.	VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .		VIRES, agrégé.
Pathologie externe		LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.		DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.		PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire.		SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEYRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed.	CABANNES
POUJOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. VALLOIS, *président.*
CARRIEU, *professeur.*
VIRES, *agrégé.*
SOUBEYRAN, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

G. DANA

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SALIEGES

MÉDECIN DES HOPITAUX

G. DANA.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX D'ALGER

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

G. DANA.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLOIS

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

G. DANA.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, il nous est doux de remercier publiquement tous ceux qui nous ont enseigné la médecine, ceux qui nous ont aidé de leurs conseils, ceux qui nous ont prodigué des marques d'amitié. Nous sommes heureux de dire ici tous les liens qui nous rattachent à cet hôpital civil de Mustapha et à cette bonne Ecole de médecine d'Alger, où nous avons passé de si beaux jours, sans souci du lendemain, et où notre vie s'écoula si heureuse.

Il nous faut maintenant prendre à notre tour des responsabilités, mettre en pratique nos connaissances théoriques, et soulager les souffrances humaines. Ce n'est pas sans regrets que nous quittons cette vie d'interne, et nous tenons, avant d'entrer dans la grande famille médicale, dont nous n'étions jusqu'alors que l'humble filleul, à remercier tous ceux qui nous ont permis d'acquérir notre diplôme.

Nos premiers remerciements iront à nos parents qui, par leur constante affection et leurs précieux encouragements, ont acquis notre reconnaissance.

Notre dernier semestre d'internat à la Maternité d'Alger restera gravé en nous pour toujours. Nous n'oublierons jamais les savantes leçons de M. le professeur Rouvier, et ses formules si simples nous permettront, grâce à l'initiative qu'il nous a laissée, de pouvoir mettre en pratique toutes les théories qu'il nous a enseignées. C'est

à lui que nous devons le sujet de cette thèse ; nous l'en remercions sincèrement, et nous le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

M. le docteur Salièges, chez qui nous eûmes l'honneur d'être externe et interne, et qui nous enseigna la médecine pratique, fut pour nous, non seulement un maître, mais un ami. Toujours bienveillant à notre égard, nous accueillant toujours amiablement, il ne cessa jamais de nous prodiguer ses conseils, aussi bien dans la vie privée que dans la vie médicale. Nous l'en remercions sincèrement et nous l'assurons de notre profonde gratitude.

Nous n'avons été que pendant un intérim l'externe de M. le professeur Ardin-Delteil, mais nous avons néanmoins toujours suivi ses brillantes leçons cliniques. Son accueil bienveillant et l'intérêt qu'il nous témoigna ont droit à nos remerciements et à notre reconnaissance.

Enfin, que tous nos maîtres de l'Ecole de médecine d'Alger et de l'hôpital civil de Mustapha, MM. les docteurs Trolard, Curtillet, Vincent, Brault, Cange, Rey, Soulié, Scherb, Crespin, Battarel, Cabanes, Charles Aboulker, Fuster, Gillot, Lemaire, Denis, Dumolard, Henri Aboulker, Pélissard, Warot, Bullinger, Binet, Benhamon, Sicard, Ben-Tami, dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe ou l'interne, reçoivent l'hommage public de notre reconnaissance.

Notre reconnaissance ira également à tous nos maîtres de la Faculté de Médecine de Montpellier, qui ont mis la dernière main à nos études médicales. Nous n'oublierons pas l'accueil bienveillant que nous ont fait MM. les professeurs agrégés Soubeyran et Vires, nous les remercions et nous les assurons de notre vive gratitude.

Nous tenons enfin à remercier M. le professeur Vallois de l'honneur qu'il voulut bien nous faire en acceptant

la présidence de notre thèse. Nous le prions d'agréer l'hommage de notre plus profond respect.

Nous n'aurons garde d'oublier nos amis, nos vrais amis, ceux qui, partageant nos joies comme nos peines, furent nos camarades d'études comme nos compagnons de plaisir. Que le docteur Max Coudray, notre vieil ami, pour qui nous avons une sincère affection, soit persuadé de notre vive sympathie et de notre inaltérable amitié.

Le docteur Louis Masselot fut notre compagnon de garde ; nous n'oublierons jamais les heures passées ensemble, et nous le prions de croire à notre sincère estime.

Enfin, à Montpellier, l'amitié du docteur de Gournay, notre compagnon de thèse, nous fut utile bien des fois ; sa présence atténua souvent les rigueurs de notre solitude ; nous le remercions et l'assurons de notre vive sympathie.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

RAPPORTS DU PALUDISME

ET DE

LA GROSSESSE

INTRODUCTION

Une des principales questions médicales intéressant l'Algérie est certainement tout ce qui a trait au paludisme, qui règne à l'état endémique dans notre belle colonie. Malgré les innombrables travaux parus sur ce sujet, bien des points sont encore à élucider, bien des problèmes sont sans solution.

Ayant eu l'occasion, pendant notre séjour comme interne à la Maternité d'Alger, de soigner des femmes enceintes impaludées, et de voir, dans le cours de nos études, les opinions diverses émises au sujet du traitement de ces paludéennes et les hésitations de certains praticiens à leur donner de la quinine, nous eûmes l'idée de traiter les rapports existant entre la grossesse et le paludisme, et nous nous étendrons surtout sur la thérapeu-

tique des fièvres palustres dans la grossesse et sur les propriétés ocytociques de la quinine.

Nous avons divisé notre travail en deux parties.

Dans la première partie, après avoir fait l'historique de la question, nous étudierons l'influence du paludisme sur la grossesse et de la grossesse sur le paludisme, en citant quelques observations à l'appui de nos dires.

Dans la deuxième partie, nous traiterons la thérapeutique du paludisme pendant la grossesse ; nous essayerons de démêler, parmi les nombreuses idées émises sur les propriétés ocytociques de la quinine, quelques formules suggérées par les observations que nous avons pu réunir.

Nous formulerons enfin les conclusions que nous avons cru pouvoir tirer de notre modeste travail.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPORTS DU PALUDISME ET DE LA GROSSESSE

Influence du paludisme sur la grossesse

De tout temps, l'influence du paludisme sur la grossesse avait excité la sagacité des divers médecins. Hippocrate même avait déjà signalé la fréquence de l'avortement comme une des conséquences de la cachexie palustre. Sans remonter si loin, de nombreux médecins cités dans la thèse de Bonfils ont étudié la question.

Pour Pitre Aubinais, la fièvre intermittente simple n'agit pas sur la grossesse si elle est soignée. Livrée à elle-même, on voit les accès s'aggraver et la grossesse s'interrompre.

Mangiagalli dit également que la grossesse est fâcheusement influencée par la malaria, et que cette influence varie suivant le degré plus ou moins avancé et la gravité de l'infection malarienne, et suivant le traitement employé pour la combattre.

Cardamatis, Lasfargues, Laveran, Crespin admettent également que le paludisme interrompt fréquemment la grossesse.

Tarnier, Pinard et Ribemont-Dessaignes reconnaissent

que lorsque des accès paludéens surviennent chez des femmes enceintes, la grossesse est mise en péril, car il s'ensuit l'expulsion prématurée du produit de conception.

En somme, l'opinion presque généralement admise est que le paludisme prédispose à l'avortement, et plus souvent à l'accouchement prématuré.

Les diverses statistiques sont en faveur de cette théorie.

Pasquali, sur 34 cas de paludisme observé chez des femmes enceintes, relève 25 accouchements prématurés. Sur 105 observations citées dans la thèse de Bonfils, il y a 61 accouchements prématurés.

Sereni constate chez 51 femmes impaludées 29 accouchements prématurés et 4 avortements.

Il est donc certain que le paludisme provoque l'interruption de la grossesse ; nos observations viennent encore confirmer cette théorie, mais il faut nous demander dans quels cas se produit cette interruption, et quelles en sont les causes.

Dans son Traité des maladies de la grossesse, Vinay dit que les formes aiguës du paludisme et les accès pernicieux amènent l'avortement, tandis que la cachexie palustre provoque l'accouchement prématuré. Et il ajoute que parmi ces femmes impaludées, celles qui conduisent leur grossesse à terme sont celles qui sont atteintes de formes légères de paludisme ou qui ont subi un traitement spécifique par le sulfate de quinine dès le début. Nous soulignons cette particularité que nous signalerons surtout dans notre deuxième partie.

Dans les observations que nous publions, l'interruption de la grossesse a toujours eu lieu chez de vieilles paludéennes déjà cachectisées ou chez de jeunes paludéennes à accès pernicieux. Il est donc bien certain que la

gravité de l'infection est la cause prédominante de ces accidents dans la gestation, et que les accès palustres bénins ou traités à temps par le sulfate de quinine permettent à la femme de mener à terme sa grossesse.

Quelles sont maintenant les causes directes qui interviennent dans l'expulsion prématurée du produit de conception ?

Pour la plupart des auteurs, trois facteurs sont à incriminer : l'anémie, l'hyperthermie et le frisson.

L'anémie, plus ou moins marquée, qui accompagne les accès, la cachexie qui s'installe progressivement chez les anciennes paludéennes, viennent s'ajouter à l'état de gestation pour déterminer une influence fâcheuse sur l'organisme et occasionner un état de moindre résistance chez la femme.

Et alors, ici, comme dans l'anémie pernicieuse, l'expulsion prématurée du produit de conception est une complication fréquente. Il s'agit souvent de véritable anémie, comme le montre notre observation V, où par la numération globulaire on n'avait trouvé chez la malade que 480.000 globules rouges. Il est certain que toutes les paludéennes n'arrivent pas à un tel degré d'anémie, mais néanmoins c'est un fait à citer.

L'hyperthermie provoquerait des contractions utérines, et cela se rencontre dans presque toutes les infections : variole, fièvre typhoïde, où la température atteint également des degrés élevés.

Le frisson produirait aussi une congestion de l'utérus.

D'autres auteurs, Guiraud et Dupuy, ont accusé une cause locale ; pour eux, les viscères hypertrophiés détermineraient une compression de l'utérus gravide, et par suite la contraction de l'organe. On sait que la rate atteint

des dimensions énormes chez les paludéens, et, pour notre part, nous avons vu des rates pesant plusieurs kilos.

Toutes ces causes sont plus ou moins hypothétiques. Pour nous, l'anémie, qui diminue la résistance de la femme, serait la principale cause de cet accident de la gestation, et le paludisme serait, en cela, analogue aux autres infections qui affaiblissent la femme et provoquent une expulsion prématurée du fœtus.

Paludisme congénital.

Il est, en tous cas, une cause qui ne doit laisser aucun doute pour les accoucheurs : c'est lorsque le fœtus meurt. Et cela nous amène à parler de l'influence du paludisme, non plus sur la mère, mais sur le produit de conception.

En effet, le fœtus peut être atteint dans la cavité utérine. On sait aujourd'hui que le placenta n'est plus un filtre parfait, comme l'avait prétendu Davaine. Straus et Chamberland ont trouvé que les microbes du charbon symptomatique, de la septicémie pouvaient passer de la mère au fœtus.

L'existence de syphilis héréditaire vient ajouter une preuve à la transmission des maladies de la mère à l'enfant. On a dit, il est vrai, que seules les toxines filtraient à travers le placenta, et que ce dernier opposait toujours une barrière infranchissable aux microbes.

Or, ne sait-on pas que dans la plupart des infections le placenta est susceptible de s'altérer, sur un point, si minime soit-il, et alors cette barrière aurait des points faibles, par où les germes pénètreraient dans les vaisseaux ombilicaux.

N'étudiant que le paludisme, il était intéressant de prou-

ver l'existence ou la non-existence de paludisme congénital. Cette existence est presque admise aujourd'hui.

En tout cas, sur les 105 observations de Bonfils, il y a eu 33 fois la mort du fœtus, et la présence d'un corps inerte dans l'utérus suffit à elle seule à provoquer la contraction de l'organe et à déterminer une expulsion du fœtus. Cela ne suffit pas à prouver l'existence du paludisme congénital.

M. Economos, de Sparte, a communiqué à la Société d'obstétrique de Paris ses recherches personnelles sur la question, et il conclut, d'après sept observations positives, que l'hématozoaire du paludisme passe à travers le placenta pour atteindre le fœtus.

Enfin, tout récemment, MM. Dumolard et Viallet communiquaient à la Société médicale des hôpitaux de Paris un cas certain de paludisme congénital, où l'hématozoaire fut trouvé dans le sang du cœur du fœtus. Nous citons d'ailleurs cette observation doublement intéressante pour nous.

On a toujours remarqué, avant la découverte de l'hématozaire, que les nouveau-nés issus de paludéennes présentaient souvent un arrêt de développement, une débilité assez marquée, et Dupuy a observé chez presque tous ces enfants une diminution de poids notable.

Certains auteurs ont même parlé de paludisme intra-utérin et auraient constaté des mouvements désordonnés de l'enfant apparaissant pendant les accès de la mère.

Donc, cette existence certaine du paludisme congénital et cette influence fâcheuse du paludisme sur la grossesse nous semblent déjà en faveur d'un traitement précoce et énergique de l'affection, comme nous le développerons dans la deuxième partie de notre travail.

Nous ne pouvons pas passer sous silence l'influence de

la grossesse sur le paludisme et l'influence du paludisme sur l'accouchement et sur les suites de couches.

Comme ceci étendrait trop le cadre de notre travail, nous nous contenterons d'effleurer ces questions, laissant à d'autres le soin de les développer.

Loin de conférer l'immunité, comme on l'a prétendu fort longtemps, la grossesse transforme les accès et prédispose le plus souvent à la perniciosité ; dans certains cas même, la gestation provoquerait le réveil du paludisme.

Les accès paludéens auraient, paraît-il, l'action d'accélérer le travail et de retarder l'involution utérine.

Enfin, comme l'a soutenu Casset dans sa thèse, les suites de couches réveillent aussi les accès paludéens, et ici, il faudrait accuser le traumatisme qui accompagne la parturition.

Nous regrettons de n'avoir pas fait l'examen histopathologique de placentas de paludéennes et de n'avoir pu faire d'autopsies de fœtus issus de ces paludéennes.

Tels sont en somme les rapports de la grossesse et du paludisme ; il nous semble qu'en présence de ces dangers, la première idée du praticien sera de traiter précocement et énergiquement la femme enceinte et impaludée. Le sulfate de quinine, seul remède spécifique, devra être employé, et nous allons, dans notre seconde partie, discuter cette question du traitement et tâcher de démontrer que la quinine n'a pas de propriété abortive à proprement parler.

Voici quelques observations en faveur des théories que nous venons de soutenir et dans lesquelles nous voyons l'accouchement prématuré ou l'avortement survenir chez des paludéennes fortement anémiées par le poison palustre.

Observation première

Inédite. Recueillie dans le service de M. le docteur Gillot)
Paludisme grave. — Fièvre maligne. — Hématozoaires en forme de croissants chez une femme enceinte de sept mois. — Accès pernicieux. — Expulsion prématurée d'un enfant qui ne vit que quelques heures. — Guérison.

La nommée C. F., âgée de 24 ans, entre à la salle Andral le 15 septembre 1907, pour des accès de fièvre palustre.

Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires.

Mère de deux enfants, n'a jamais fait de maladie antérieure. A actuellement un de ses enfants en traitement à la salle Claude Bernard pour des accès paludéens contractés au même moment qu'elle.

Habite Maison-Carrée depuis cinq ans, région très palustre. Malade depuis un mois pour la première fois. Début par des frissons, céphalée, crampes d'estomac, puis accès de fièvre, avec ses trois stades caractéristiques : frisson, chaleur, sueur. Pendant tout le mois qui a précédé son entrée, les accès ont reparu tous les deux jours au début, puis finalement tous les jours.

La malade, enceinte de 7 mois, avait subi un amaigrissement considérable, avait ressenti quelques douleurs névralgiques et avait perdu complètement l'appétit, en même temps qu'une constipation opiniâtre s'installait.

Voyant son état empirer de jour en jour, elle se décide à entrer à l'hôpital de Mustapha le 15 septembre 1907, et nous la voyons le lendemain.

Nous sommes tout d'abord frappé par son facies ané-

mique. Elle a une teinte subictérique, les conjonctives sont également teintées, les yeux sont excavés, les muqueuses sont décolorées, la face est amaigrie : tout dénote chez elle une anémie prononcée.

Il y a un léger œdème des jambes.

La rate est à peine perceptible.

Le foie est de dimensions normales, mais douloureux.

Rien aux poumons, ni au cœur.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Pas de température.

Le lendemain 16, premier accès de fièvre.

On pratique les séro-diagnostics de la fièvre typhoïde et de la fièvre méditerranéenne ; ils sont négatifs.

Le surlendemain, nouvel accès de fièvre plus fort ; le thermomètre atteint 40°3, puis les accès reparaissent quotidiennement.

L'examen du sang périphérique montre la présence d'hématozoaires en forme de croissants.

Le 24 septembre, la malade ressent un frisson à 7 heures du matin et la température s'élève rapidement.

A 11 heures, le thermomètre atteint 41°, on se décide alors à pratiquer une injection de 1 gr. 50 de sulfate de quinine. A 2 heures, la température s'élève jusqu'à 41°8 En même temps, la malade ressent quelques douleurs lombaires. Le soir, à 8 heures, les douleurs se précisent et on évacue la femme sur la Maternité, où elle expulse spontanément et rapidement un enfant vivant qui n'a d'ailleurs vécu que quelques heures. Pendant les suites de couches, elle est traitée énergiquement par la quinine ; les accès disparaissent, les forces reviennent et le 13 octobre la malade sort guérie.

Observation II

Inédite. Prise à la Maternité, service de M. le professeur Rouvier
Cachexie palustre. — Avortement. — Fœtus mort et macéré. — Mort.

La nommée S..., âgée de 26 ans, quartipare, entre à la Maternité le 16 novembre 1906.

Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires, ni personnels.

Enceinte de 5 mois environ ; a contracté les fièvres palustres au début de sa grossesse. Elle se traite par la quinine, mais d'une façon très irrégulière. La cachexie palustre s'installe progressivement.

On constate chez elle des signes d'anémie prononcée : teint jaunâtre, muqueuses décolorées, amaigrissement.

Pas d'accès de fièvre, néanmoins l'examen du sang périphérique montre des petites formes d'hématozoaires endoglobulaires en assez grand nombre.

On se décide à donner de la quinine à la malade et on fait une injection de 1 gr. 50 de quinine deux jours successifs.

Dans la nuit du 19 au 20 novembre, la femme entre en travail et expulse un fœtus mort et macéré.

Le lendemain, la femme meurt d'épuisement et d'anémie.

Observation III

Inédite, prise à la Maternité d'Alger)
Paludisme avec anémie. — Expulsion prématurée d'un enfant mort. — Guérison

La nommée M. T..., entre à la Maternité, au Pavillon d'Isolement, le 15 novembre 1908, pour une infection puerpérale.

Rien dans ses antécédents héréditaires.

Habite l'Arba depuis six ans, où elle a contracté les fièvres paludéennes il y a deux ans.

Entre à la salle Andral un mois auparavant pour les fièvres, mais, n'ayant plus d'accès, elle n'y reste que dix jours où elle subit un traitement reconstituant.

Deux jours après sa sortie de l'hôpital, les accès de fièvre reparaissent tous les deux jours, la malade maigrit, perd l'appétit, et s'anémie. Elle prend, dans l'espace de plusieurs jours, six cachets de quinine, dont elle n'a pas pu nous dire la quantité. Il y a trois jours, en plein accès de fièvre, elle ressent des douleurs lombaires, elle entre en travail et expulse un enfant mort, ne présentant rien de particulier ; elle est enceinte de six mois environ. Les jours suivants, les accès de fièvre continuent, et la malade se décide à entrer à la Maternité, où un traitement énergique met fin à ses accès paludéens.

Observation IV

(Résumée, communiquée à la Société de médecine d'Alger par M. le docteur Plantier, d'El-Affroun)

Paludisme à allure pernicieuse. — Avortement. — Guérison.

Il s'agit d'une jeune femme de 27 ans, enceinte d'un mois qui, jusqu'au mois d'août 1907, jouissait d'une excellente santé. Après un séjour aux bords de la mer, elle est prise d'accès de paludisme, qui se montrent, au début, assez légers. Sous l'influence de quelques cachets de chlorhydrate de quinine, tout rentre dans l'ordre.

Au mois de septembre 1907, apparition de nouveaux accès de paludisme, mais cette fois très intenses, nécessitant un traitement énergique par les injections hypoder-

miques de quinine. En effet, il faut agir rapidement, car la malade maigrit, vomit, a perdu l'appétit, prend un teint terreux qui inquiète. On craint un accès pernicieux. La rate et le foie sont douloureux.

Sous l'influence de ce traitement, les accès de fièvre disparaissent, mais la femme avorte.

L'auteur insiste ensuite sur la guérison de la cachexie palustre par les dragées d'Hémoplase Lumière.

Observation V

(Relatée dans la thèse du docteur Paire)
Paludisme. — Anémie intense. — Avortement. — Guérison.

« Nous avons observé, dans le service de M. le professeur Scherb, une femme paludéenne enceinte, chez qui, par la numération globulaire, on n'a trouvé que 480.000 globules rouges par millimètre cube de sang, à peine le dixième de la quantité normale.

L'organisme, surmené par l'infection palustre, expulsa le produit de conception ; cette femme avorta et ne reprit ses forces qu'après l'expulsion fœtale.

Observation VI

(Résumée, communiquée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris par MM. Dumolard et Viallet
Paludisme d'invasion très grave chez une multipare enceinte de sept mois
Accouchement prématuré. — Paludisme congénital de l'enfant.

La nommée D..., âgée de 31 ans, entre à l'hôpital civil de Mustapha, salle Bouillaud, le 12 août 1908, dans le ser-

vice de M. le professeur Crespin, que l'un de nous supplée.

Mme D... vient directement de Lavarande (pays fiévreux), qu'elle habite depuis de nombreuses années.

Il y a quatre jours, la maladie a débuté par de la fièvre et des phénomènes généraux qui la décident à entrer à l'hôpital.

Rien dans ses antécédents héréditaires.

Pas de maladie antérieure.

Jamais de fausses couches ; a trois enfants bien portants ; enceinte de sept mois environ.

Il y a quatre jours, maux de tête, vertiges, nausées et fièvre, perte de connaissance pendant quelques instants sous l'influence de la faiblesse, sueurs abondantes. La malade, très affaiblie, fait un nouvel accès le lendemain, puis le surlendemain, et le quatrième jour, elle entre à l'hôpital ; elle a eu, en route, un violent accès de fièvre.

La femme est très anémiée. L'anémie intense, une splénomégalie, une légère teinte subictérique généralisée nous mettaient en présence d'un syndrome d'ictère hémolytique assez fréquent dans le paludisme. L'examen du sang périphérique dénote la présence d'hématozoaires amiboïdes intraglobulaires non pigmentés.

Le 14 août, violent accès de fièvre ; on injecte 2 grammes de quinine dans le courant des 24 heures, par doses fractionnées toutes les deux heures.

Le 15 août, on devait administrer encore 1 gr. 50 de quinine à doses fractionnées, lorsque, vers deux heures de l'après-midi, les douleurs abdominales se produisent et la malade accouche prématurément d'un enfant bien constitué. L'enfant meurt au bout d'une heure.

Les internes de garde prennent du sang dans le placenta, le cordon et le cœur du fœtus. L'examen met en

évidence de nombreux hématozoaires analogues à ceux trouvés dans le sang périphérique de la mère.

Les accès n'en continuent pas moins à apparaître, mais tout s'arrange sous l'influence d'une médication longtemps suivie.

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE ET ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS OCYTOCIQUES DE LA QUININE.

Historique

Presque tous les praticiens sont d'accord, à l'heure actuelle, pour traiter les femmes enceintes impaludées par la quinine ; mais certains, croyant aux propriétés abortives de la quinine, hésitent à l'employer ou ne s'en servent que timidement. Il est donc intéressant de passer en revue les différentes opinions émises avant de pubier nos observations, pour mettre au point cette question dont l'intérêt pratique est si grand.

Déjà, en 1845, Petit-Jean signale les propriétés excito-motrices du sulfate de quinine sur les fibres musculaires de l'utérus. Waren considère la quinine comme le meilleur des abortifs. Duboué, Carradec et Lewis rapportent des observations d'avortement ou d'accouchement prématuré, qu'ils attribuent à l'action de ce médicament.

Plantard, étudiant dans sa thèse l'emploi du sulfate de quinine pendant la grossesse, croit à une certaine noci-

vité du médicament qui viendrait se joindre à l'influence fâcheuse de la fièvre intermittente ; aussi conseille-t-il pour éviter tout accident, de lui associer l'opium.

Au contraire, Delmas, Ebrard, Burdel, déclarent n'avoir jamais eu à se plaindre du quinquina, ni de ses dérivés.

Parmi les auteurs italiens qui se sont le plus occupés de la question, il faut citer Monteverdi et Chiara.

Monteverdi, à la suite de certaines expériences, affirme que la quinine et ses sels ont une action élective sur l'utérus gravide ; elle pourrait amener l'avortement ou l'accouchement prématuré, réveiller les contractions utérines ou les renforcer pendant le travail.

Chiara, de l'Institut obstétrical de Milan, se basant sur 40 faits bien observés, arrive à des conclusions diamétralement opposées. Il déclare que la théorie de Monteverdi est insoutenable et que la quinine n'a aucune action sur l'utérus.

Cézar Bazin confirme les dires de ce dernier et termine en disant que la quinine sauve la vie des malades dans les cas de fièvre pernicieuse et que nul moyen ne peut le suppléer.

Schwab, comparant l'ergot de seigle et la quinine, dit que cette dernière n'a pas d'action abortive et qu'elle ne fait qu'activer les contractions intermittentes physiologiques.

Bonfils cite, dans sa thèse, plusieurs observations démontrant le peu de valeur de la quinine comme abortif, mais il reconnaît néanmoins qu'elle a une action sur le muscle utérin quand sa contractilité a été déjà mise en jeu. C'est ainsi que la quinine pourrait rendre des services pendant le travail de l'accouchement lorsque ce travail s'arrête ou languit.

Pour Lasfargues, dans la thèse duquel nous avons puisé la plupart de ces renseignements historiques, le sulfate de quinine n'a pas de propriétés abortives et l'auteur ajoute même n'avoir jamais vu de contractions se produire sous son influence.

Merz, en 1890, étudie l'effet de la quinine sur l'utérus dans le premier et le dernier trimestre de la grossesse. Dans les trois premiers mois, elle provoque les contractions utérines et peut amener l'avortement. Dans les trois derniers mois, elle ne précipite jamais l'accouchement et le paludisme seul provoque l'accouchement prématuré. Il conclut en disant que la quinine devient de moins en moins nocive à mesure que l'âge de la grossesse et la résistance de l'œuf augmentent.

Bérard cite plusieurs cas de grossesse au début où la quinine n'a produit aucun effet. Il croit, avec plusieurs auteurs, qu'en présence de la malaria, le sulfate de quinine concentre son influence sur le poison paludéen et, loin d'être abortif, prévient au contraire l'expulsion prématurée ; il cite alors cette phrase de Duboué : « La tolérance de la femme pour la quinine est d'autant plus grande que l'affection palustre est plus ancienne et plus grave, et la femme enceinte bénéficie de cette tolérance. »

Tarnier et Pinard ne reconnaissent pas de propriétés ocytociques à la quinine et ce dernier cite deux observations de bassins viciés où, dans le but de provoquer un accouchement prématuré, on avait administré jusqu'à 5 grammes de quinine en trois jours sans provoquer la moindre contraction.

L'accord est loin d'être parfait sur cette question et nous allons tâcher d'indiquer la meilleure conduite à tenir en nous appuyant sur les nombreuses observations que nous avons pu recueillir.

Thérapeutique

La question qui se pose à tout praticien et que nous allons tâcher de résoudre est la suivante :

Lorsqu'une femme est prise d'accès de fièvre palustre pendant la grossesse, doit-on ou ne doit-on pas lui administrer la quinine ?

Nous allons tout d'abord tâcher de démontrer l'utilité et l'intérêt qu'il y a à traiter précocement et même énergiquement les femmes enceintes impaludées ; et comme la quinine est le seul remède, le médicament spécifique employé contre le paludisme, nous tâcherons de démêler dans les nombreuses théories émises sur les propriétés ocytociques de ce sel, celles qui nous paraissent le plus vraisemblables.

Nous avons étudié précédemment l'influence fâcheuse qu'exerçait le paludisme sur la grossesse et sur le produit de conception. Provoquer l'accouchement prématuré, donner naissance à des enfants débiles, de poids inférieur à la normale, parfois même paludéens, tels sont les méfaits du poison palustre. En raison même de ces accidents, il semble tout à fait rationnel d'admettre que la disparition des accès paludéens entraînerait également la disparition des accidents dont ils sont la cause.

Un médecin de colonisation, qui nous a fait part de ses observations, a constaté un certain nombre d'accouchements prématurés chez des femmes enceintes impaludées, à qui son remplaçant n'osait donner de quinine, dans la crainte de provoquer l'avortement. A son retour, il n'y eut plus d'accidents de gestation chez toutes les paludéennes qu'il put traiter précocement et énergiquement.

Dans l'intérêt de la mère comme dans celui de l'enfant,

il sera bon de donner de la quinine aux paludéennes enceintes. En effet, la suppression des accès entraînera la disparition du frisson et de l'hyperthermie, causes souvent de la mort du fœtus, et fera disparaître également l'anémie, la cachexie, qui résultent si souvent de l'intoxication de l'organisme par le poison palustre. L'hématozoaire est, en effet, un parasite déglobulisant par excellence ; il s'attaque principalement aux hématies et les détruit. Ne sait-on pas également que certains alcaloïdes passent à travers le placenta et ne pourrait-on pas admettre que la quinine donnée à la mère exercerait aussi son action bienfaisante sur le produit de conception si souvent touché ?

Enfin, irons-nous jusqu'à dire avec Burdel qu' « empêcher un médecin d'administrer la quinine dans un cas de fièvre intermittente et surtout chez une femme enceinte, cet acte me semblait aussi monstrueux que celui de lier les mains à un homme qui veut en empêcher un autre de tomber à l'eau ».

En effet, si l'on ne donne la quinine dans un cas semblable, quel autre médicament aussi certain pourra-t-on administrer ?

Il est donc évident que c'est à la quinine que l'on doit s'adresser pour traiter cette affection.

Quelle méthode devra-t-on suivre ?

Avoir toujours en vue d'enrayer les accès le plus tôt possible. Dans les cas bénins, la quinine à doses fractionnées a donné de bons résultats entre les mains de MM. Dumolard et Lemaire. Que l'on emploie les doses massives ou les doses fractionnées, il faut donner environ 1 gr. à 1 gr. 50 de quinine, selon les cas. Quant aux cas pernicieux et graves, il nous semble que les doses massives donneraient de meilleurs résultats. On pourrait injecter

1 gr. 50 en une seule fois et renouveler cette dose pendant trois jours consécutifs et tenir compte pour la suite de l'évolution des accès. Qu'importe la façon de donner la quinine, chaque praticien a sa méthode : les uns préfèrent le formiate de quinine, les autres le sulfate ; ce qui est essentiel est de donner aux femmes enceintes impaludées de la quinine sous quelque forme que ce soit, et de tenir compte de la gravité et de la fréquence des accès et de la cachexie plus ou moins avancée de la malade pour employer les doses massives ou les doses fractionnées.

Il est certain que, dans quelques cas, une prédisposition particulière, une idiosyncrasie mettra en garde le praticien contre l'emploi de fortes doses qui pourraient amener des accidents et il serait bon, je crois, de tâter la susceptibilité du malade à l'égard de ce médicament et de lui associer, comme le proposait Coromilas, un narcotique, opium ou morphine, lorsqu'on se trouve en présence d'un cas semblable.

Y a-t-il maintenant des contre-indications à cette manière de faire ? Existe-t-il réellement des avortements dus à la quinine ? Tels sont les points que nous allons étudier maintenant.

Nos observations précédentes pourraient faire croire aux propriétés abortives de la quinine, car le plus souvent, l'avortement ou l'accouchement prématuré a suivi de près ou a coïncidé avec l'administration de la quinine. On remarquera pourtant que chez toutes ces femmes, le paludisme était grave, plus ou moins ancien, et avait déterminé une anémie plus ou moins intense selon le retard apporté à les traiter. Les accès de fièvre et l'anémie suffisaient à provoquer les accidents comme cela se voit dans diverses infections, telles que la variole, la fièvre typhoïde, et dans l'anémie pernicieuse où la quinine ne peut

jamais être mise en cause. Mais la quinine administrée trop tard, au moment où l'organisme affaibli se refusait à conserver le produit de conception, a-t-elle joué le rôle de cause déterminante, a-t-elle donné un coup de fouet pour activer l'interruption de la grossesse dont la plus grande part reviendrait au paludisme ; nous ne pouvons le vérifier, mais nous ne le croyons pas. Et pourtant, dans nos observations VIII et IX, nous voyons la quinine mettre fin à des menaces d'avortement en supprimant les accès paludéens.

Il est certain qu'on a vu quelquefois, mais rarement, des cas où la quinine avait une action marquée sur les fibres utérines, mais il faut invoquer ici une sorte de prédisposition, d'idiosyncrasie analogue à celle que l'on observe chez certains individus auxquels l'administration de la quinine produit des troubles divers tels que vomissements, ivresse quinique, surdité, éruption.

Nous ne nions pas pourtant que la quinine ait une action sur l'utérus et, avec plusieurs auteurs, nous admettons qu'elle a une action sur le muscle utérin quand sa contractilité a été déjà mise en jeu. En cas d'inertie utérine, au moment de l'accouchement, elle peut, en effet, rendre des services. Et elle a donné d'excellents résultats à M. le professeur Rouvier dans les rétentions placentaires.

Pendant notre séjour à la Maternité, nous avons eu le bonheur de traiter des multiples avortements et rétentions placentaires. Selon la doctrine de notre maître, M. le professeur Rouvier, en présence d'avortement et de rétention placentaire, lorsqu'il n'y avait ni hémorragie grave, ni infection nécessitant une évacuation urgente et un curettage de la cavité utérine, nous agissons de la manière suivante :

Quand le col était béant et permettait le passage de la sonde, nous pratiquions une injection intra-utérine à l'essence de térébenthine selon la méthode du professeur Fabre de Lyon. Nous faisions mettre la femme au repos et nous administrions 0 gr. 75 de chlorhydrate de quinine en cachets. Dans la majorité des cas nous trouvions le lendemain ou le surlendemain de ce traitement, le placenta engagé dans le vagin et l'extraction en était faite facilement sans intervention manuelle ou instrumentale à l'intérieur de la cavité utérine.

Quelques injections intra-utérines, jusqu'à la fermeture du col, suffisaient à amener l'involution utérine.

Il est donc bien certain que la quinine réveille des contractions utérines déjà existantes et languissantes, mais elle n'est pas capable à elle seule de faire contracter l'utérus. Nous citons plus loin quelques observations où la quinine, quelles que soient les doses employées, n'a amené aucune modification de la grossesse.

Si réellement la quinine avait des propriétés abortives nettes, il serait difficile d'admettre que son action sur l'utérus coïncidât toujours ou presque toujours avec des accès paludéens graves. Dans les cas bénins que nous citons, des doses semblables de quinine n'ont eu aucune action sur l'utérus. Certains auteurs ont été même jusqu'à conseiller d'employer de fortes doses de quinine dans ces cas de paludisme et grossesse..

Cette remarque suffirait à faire croire que seul le paludisme est coupable de ces accidents, puisqu'en l'enrayant assez tôt, l'avortement ne se produit pas, alors que si ce sel avait des propriétés abortives nettes, ces doses élevées de quinine devraient provoquer l'avortement chaque fois. Enfin, on cite rarement, pour ne pas dire presque jamais, des cas d'avortements criminels dus à la quinine.

Ce serait un médicament bien précieux et à la portée de tout le monde, qui remplacerait, à l'heure actuelle, tous les moyens plus ou moins nocifs que les femmes emploient pour avorter, si ses propriétés abortives admises par les uns étaient certaines. Il n'en est rien heureusement, et un médecin de colonisation nous dit avoir reçu la confidence de femmes qui, ayant entendu parler de l'action abortive de la quinine facile à se procurer, ont absorbé successivement des doses de cinq grammes de ce médicament *pro die* sans obtenir le but désiré, si ce n'est des troubles sérieux de quinisme. Il est donc certain, à notre avis, que la quinine à elle seule ne peut pas produire un avortement, sans le concours de circonstances particulières rarement réunies, et nous croyons que rien ne vient contre-indiquer son emploi chez les femmes enceintes impaludées.

Voici les quelques observations que nous avons pu recueillir. Elles nous semblent assez démonstratives pour venir confirmer les théories que nous venons d'exposer.

Observation VII

(Inédite, prise à la Maternité d'Alger)

Paludisme. — Menaces d'avortement. — Quinine — Guérison.

La nommée S. J..., âgée de 27 ans, tercipare, n'a jamais été malade avant son entrée à l'hôpital le 14 novembre 1905. Trois jours auparavant, elle a des accès de fièvre. La malade habite Maison-Carrée (pays fiévreux). La veille de son entrée, elle ressent quelques douleurs lombaires et a de petites hémorragies ; elle se décide à

entrer à l'hôpital, où on la place dans un service de médecine.

Le 15 septembre, dans la soirée, sous l'influence d'une poussée fébrile qui atteint 41°, les douleurs lombaires redoublent et la femme est évacuée à la Maternité, où nous la voyons le lendemain.

Les douleurs sont caractéristiques, mais le col n'est pas dilaté. La fièvre a cessé.

Il s'agit d'une grossesse d'environ cinq mois et demi. On trouve une rate sensible à la percussion, mais inaccessible au palper ; le foie est un peu gros. La malade, accusant pour sa poussée de la veille les trois stades de l'accès paludéen, est soumise au traitement suivant : chlorhydrate de quinine, 1 gramme pendant trois jours. Dans la soirée du 16, nouvel accès plus faible, les douleurs diminuent, puis disparaissent dans la nuit. A partir de ce moment, la malade ne présente plus aucun symptôme d'avortement jusqu'au 21 septembre où elle sort guérie.

Observation VIII

Inédite

Paludisme. — Grossesse de quatre mois — Quinine. — Guérison.

La nommée K. K..., âgée de 18 ans, entre à la clinique ophtalmologique le 24 juin 1908 pour une affection oculaire. Enceinte de 4 mois ; elle vient de la Reghaia.

Pendant son séjour dans le service, elle fait deux accès de fièvre palustre typique. La recherche de l'hématozoaire est positive. On donne à la malade un gramme de chlorhydrate de quinine pendant trois jours ; ces accès de fièvre disparaissent et il ne se produit aucune modifica

tion du côté de sa grossesse. La malade, une indigène, quitte le service après ces trois jours, avant d'être complètement guérie.

Observation IX

(Inédite, prise dans le service de M. le professeur Crespin)
Paludisme. — Grossesse de six mois. — Quinine. — Guérison.

La nommée L. R..., âgée de 24 ans, entre à la Salle Bouillaud, le 21 octobre 1908, pour paludisme. Elle est enceinte de six mois environ. Son état général est assez bon. Elle est malade depuis un mois et a des accès de fièvre du type tierce.

On lui fait deux injections de 1 gr. 50 de chlorhydrate de quinine ; les accès disparaissent et il ne se produit aucune modification du côté de sa grossesse.

Elle sort guérie le 3 novembre 1908.

Observation X

(Résumée, due à l'obligeance de M. le docteur Gros, de Rebeval)
Fièvre palustre à petites amibes — Ictère. — Grossesse à sept mois et demi
Guérison par la quinine à haute dose. — Accouchement à terme.

Mme Z..., âgée de 26 ans, est amenée dans le Zaouia, commune de Dellys, le 21 août 1908, dans un état très grave.

Elle a toujours joui d'une bonne santé, sauf des accès palustres, à diverses reprises, dans le jeune âge.

Elle est enceinte de 7 mois 1/2 environ. Dans les derniers jours de juillet, elle a été atteinte d'une fièvre à

forme rémittente. En raison de son état de grossesse, le médecin qui l'a traitée n'a pas osé administrer la quinine de peur de provoquer l'avortement.

La femme est émaciée, téguments et muqueuses décolorées, foie hypertrophié, rate grosse, anorexie absolue, vomissements ; bref, état grave.

Température élevée.

L'examen du sang périphérique dénote la présence d'hématozoaires.

On prescrit du sulfate de quinine, un gramme matin et soir, en plus des autres prescriptions que commandait son état.

Le lendemain, légère amélioration, mêmes prescriptions. On continue à donner 2 grammes de quinine le 3e jour.

La fièvre disparaît petit à petit ; on diminue graduellement les doses de quinine pour ne donner plus que 0 gr. 50 de sulfate de quinine tous les cinq jours.

Le 6 septembre, la malade est entièrement rétablie et un mois plus tard, le 7 octobre, elle accouche normalement d'un enfant volumineux et bien portant.

Observation XI

(Résumée, citée dans la thèse de Bonfils)

Grossesse de 3 mois 1/2. Fièvre intermittente. Avortement imminent pendant les accès. Guérison par la quinine. Accouchement à terme.

CONCLUSIONS

I. C'est à la forme chronique du paludisme et aux formes graves avec anémie qu'il faut attribuer le plus grand nombre des accidents : l'avortement et, plus fréquemment, l'accouchement prématuré.

II. Le paludisme congénital existe. L'hématozoaire peut se transmettre de la mère au fœtus, très probablement à la faveur d'une lésion du placenta.

III. Le danger qui résulte de l'absence de traitement et pour la mère et pour l'enfant, paraît trop évident pour qu'on hésite à traiter précocement et énergiquement par la quinine les femmes enceintes impaludées.

IV. La quinine n'a pas de propriétés ocytociques nettes contre-indiquant son emploi dans la malaria chez les femmes enceintes.

BIBLIOGRAPHIE

Auvard. — Traité d'accouchements, 1898.

Cézar-Bazin. — Gazette des hôpitaux, 1871.

Bérard. — Bulletin médical de l'Algérie, 1892.

Billon. — Thèse de Paris, 1882.

Boissard. — Journal des patriciens, 1897.

Bonfils. — Thèse de Paris, 1885.

Burdel. — Annales de gynécologie, 1874.

— Annales de gynécologie, 1877.

— Annales de gynécologie, 1878.

Cardamatis. — Semaine médicale, 1903.

Casset. — Thèse de Paris, 1891.

Coromilas. — American gynecological and obstetrical journal, 1895.

Crespin. — Précis du paludisme, 1905.

Chiara. — Annales de gynécologie, 1874.

Chirone. — La Sperimentale, 1875.

Duboué. — Annales de gynécologie, 1874.

Dumolard et Viallet. — Société médicale des hôpitaux de Paris, 1909.

Dupuy. — Thèse de Montpellier, 1879.

Economos. — Société d'obstétrique de Paris, 1907.

Lasfargues. — Thèse de Montpellier, 1891.

Laveran. — Traité du paludisme, 1907.

Leroux. — Revue de médecine, 1882

MERZ. — Bulletin médical de l'Algérie, 1890.
— Comité d'études médicales algériennes, 1892.
NIGHOFF. — Annales de gynécologie, 1886.
PAIRE. — Thèse de Montpellier, 1908.
PASQUALI. — Annali di obstetricia, 1884.
PATRICK-MANSON. — Maladies des pays chauds, 1908.
PLANTARD. — Thèse de Paris, 1874.
SERENI. — Semaine médicale, 1903.
SCHWAB. — Médecine moderne, 1897.
TARNIER et BUDIN. — Traité d'accouchements, 1886.
VERNEUIL. — Thèse de Paris, 1848.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 8 juillet 1909.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 8 juillet 1909.
Le Doyen
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe : ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

RAPPORTS DU PALUDISME ET DE LA GROSSESSE